Aus der I. medizinischen Universitätsklinik in Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His).

Ueber die Pharmakodynamik des Jods

mit Untersuchungen über

Monojoddihydroxypropan (Alival) und Rizinstearolsäuredijodid (Dijodyl).

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
AN DER
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

vorgelegt von

Eduard Keeser,
approb. Arzt aus Elberfeld.

Tag der Promotion: 13. März 1920.

Berlin 1921.
Druck von L. Schumacher, N. 4.

528

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referenten:
Prof. Dr. von den Velden,
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His.

Sonderabdruck aus der Zeitschrift für klin. Medizin. Bd. 91. H. 1 u. 2.

Um die Gefahr des Jodismus zu vermeiden, ist es von Wichtigkeit, die Resorption des Jods, seine Verteilung im Organismus und seine Ausscheidung unter normalen sowie unter pathologischen Verhältnissen zu prüfen. Ehrlich (1) hat darauf hingewiesen, wie notwendig dieses Studium der Verteilung der Arzneimittel im Organismus für unsere Kenntnisse über ihre pharmakologische Wirkung ist und wie durch derartige Untersuchungen eine Brücke zwischen der Kenntnis ihrer Konstitution und dem Verständnis ihrer Dynamik geschlagen werden kann. Von diesen Erwägungen ausgehend, fand Jacoby (2) das Gesetz „über die veränderte Verteilung von Arzneikörpern im pathologischen Milieu", ein Gesetz, dessen Gültigkeit für Jod Loeb-Michaud (3) durch den Nachweis einer Speicherung von Jod in tuberkulös erkrankten Organen und v. d. Velden (4) durch den Nachweis einer Ablenkung von Jod in neoplastisches Gewebe bestätigen konnten. Da anzunehmen ist, dass ein Pharmakon dort seine grösste Wirkung entfaltet, wo es sich in vermehrter Menge befindet, so ist dieser Befund von grosser Bedeutung.

Aber nicht nur endogene Ursachen (verändertes Verhalten organisch oder funktionell alterierter Zellpartien), sondern auch exogene können eine von der Norm abweichende Verteilung des Jods im Organismus herbeiführen: Wenn man sich der Organaffinitäten bestimmter chemischer Gruppen bedient, kann man das an sie gekuppelte Pharmakon nach bestimmten Gewebspartien dirigieren und dort seine Wirkung entfalten lassen. Deshalb bedeutete es einen grossen Fortschritt in der Jodmedikation, als es Loeb (5) und v. d. Velden gelang nachzuweisen, dass man durch Kuppelung mit lipoidlöslichen Substanzen das sonst nicht neurotrope Jod lipo- bzw. neurotrop machen kann. Es wurden daher eine grosse Anzahl von Verbindungen hergestellt, in denen das Jod an hochwertige oder niedrige Fettsäuren gekuppelt erscheint, jedoch leiden die meisten von ihnen mehr oder weniger an den Nachteilen einer unregelmässigen Resorption, einer unkontrollierbaren Retention, eines niedrigen Jodgehalts oder einer Beschränkung ihrer Anwendungsmöglichkeit, so dass das Jodkali nach wie vor das am meisten angewandte Jodmedikament blieb.

Die genannten Nachteile soll das von Lüders (6) dargestellte Monojoddihydroxypropan vermeiden. Diese unter dem Namen „Alival" in den Handel gebrachte Jodfettsäure besitzt einen Jodgehalt von 62,8 pCt. und kann per os, rektal, bei Inunktionen, als Konstituens für Suppositorien sowie zu Injektionen verwandt werden. Zur Prüfung ihrer Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse verwandte ich die von der Heffter'schen Schule angegebene Methode der Veraschung von Urin und Fäzes und Bestimmung des Jodgehalts vermittelst eines Autenrieth'schen Kolorimeters.

Bei den Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse zeigte sich, dass das Alival in etwa 66 Stunden bei einmaliger Verabreichung wieder ausgeschieden wird, und zwar im Urin zu durchschnittlich 72 pCt. der zugeführten Jodmenge; in den ersten 12 Stunden werden 54 pCt. der Gesamtausscheidung nachgewiesen gegenüber 73 pCt. beim Jodkali, dessen Ausscheidung schon nach 48 Stunden beendet ist. Hieraus kann geschlossen werden, dass das Alival, das im Körper zum grössten Teil (95 pCt.) zu Jodalkali gespalten wird (Lüders), langsamer als das Jodalkali zur Wirkung kommt und daher den Körper nicht so stark mit Jodwasserstoffionen überschwemmt wie das Jodkali. Jedoch beurteilt die Annahme der Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning, dass „Nebenwirkungen selbst in ganz hohen Dosen praktisch gleich null sind", die Vorzüge des Alivals zu günstig. Bei grösseren Dosen beobachteten wir die typischen Zeichen des Jodismus — eine Erscheinung, die indessen nicht dem Monojoddihydroxypropan zum Vorwurf gemacht werden darf, sondern die sich immer einstellen wird, sobald dem Organismus eine genügend grosse Jodmenge einverleibt wird.

Die Untersuchung eines zweiten Präparates, das neuerdings dem Handel übergeben worden ist, gestaltete sich etwas schwieriger, weil die Literaturangaben über seine Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse nicht übereinstimmen. Es handelt sich um das von der Firma Riedel hergestellte Rizinstearolsäuredijodid („Dijodyl") mit einem Jodgehalt von 46,2 pCt. Es stellt die Verkuppelung einer hochwertigen Oxyfettsäure mit Jod dar und wird als Pulver in Gelatinekapseln sowie in Tablettenform geliefert.

Hoos (7) verabfolgte im Tierversuch das Dijodyl in Pulverform zusammen mit Milch, Brot und Fleisch und fand bei dieser Versuchsanordnung, dass bei einmaliger Darreichung etwa 10—20 pCt. des eingenommenen Dijodyls im Körper retiniert, der Rest in den Exkrementen ausgeschieden werde, davon 6 pCt. in den Fäzes.

Im Gegensatz hierzu fanden Hoppe und Seegers (8) sowie Oelze (9), die die Ausscheidung des Dijodyls im menschlichen Organismus untersuchten, dass das Rizinstearolsäuredijodid ungleichmässig und verhältnismässig schlecht resorbiert werde, etwa ein Drittel der eingenommenen Menge Jod im Urin und ein Drittel im Kot erscheine, während das letzte Drittel im Körper retiniert werde.

Um festzustellen, von welchen Faktoren diese Verschiedenheiten in den Untersuchungsergebnissen abhängig sind, gab ich zunächst das Dijodyl unter vollständig gleichen Bedingungen, nämlich um 6 Uhr morgens auf nüchternen Magen in Tablettenform und liess das Frühstück erst eine Stunde später einnehmen. Bei dieser Versuchsanordnung fand ich nach einmaliger Verabreichung von Dijodyl etwa 23 pCt. des verabfolgten Jods im Kot und 47,5 pCt. im Urin; im ganzen erschienen also 70,5 pCt. wieder in den Exkrementen, während 29,5 pCt. retiniert wurden. Die Werte entsprechen den von Seegers, Hoppe und Oelze gefundenen.

Der von diesen Untersuchern beobachtete Verlust von 23 pCt. Jod im Kot kann nun dadurch verursacht sein, dass dem Rizinstearolsäuredijodid als Fettverbindung schlecht ein Mittel beigemengt werden kann, das im Darm eine Quellung der Tabletten und damit ihren Zerfall hervorruft; dadurch wird, zumal bei ruhender Fettverdauung, die Resorption des Dijodyls sehr erschwert. Aus dieser Ueberlegung ergeben sich die Mittel, durch die die Resorption günstiger gestaltet werden kann: 1. man verabfolgt das Dijodyl nicht nüchtern, sondern zusammen mit einer fettreichen Nahrung, die die Fettverdauung des Darmes anregt; 2. man gibt das Dijodyl nicht in Tabletten-, sondern in Pulverform. Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, verabreichte ich zunächst Dijodyl in Tablettenform zusammen mit einer sehr fettreichen Nahrung; die Ausscheidung durch den Urin betrug hierbei 80,5 pCt. des zugeführten Jodes, während im Kot sich nur noch 12,1 pCt. fanden — ein Ergebnis, das den Befunden von Hoos entspricht, der ja auch das Dijodyl zusammen mit einer fettreichen Nahrung gab.

Zur Prüfung der Frage, ob auch durch Verabreichung des Dijodyls in Pulverform seine Resorptionsverhältnisse gebessert werden, wurde das Rizinstearolsäuredijodid als Pulver in Gelatinekapseln auf nüchternen Magen verabfolgt und hierbei gefunden, dass im Urin mindestens 60 pCt. der eingeführten Jodmenge ausgeschieden wurden; wurden die Kapseln zusammen mit einer fettarmen Nahrung gegeben, z. B. mit Kaffee und Brot mit Marmelade, so konnten im Urin 65—72 pCt. nachgewiesen werden, während in den Fäzes bei diesen beiden Versuchsanordnungen 10—20 pCt. der zugeführten Jodmenge gefunden wurden. Und wenn die Dijodylkapseln mit einer fettreichen Nahrung eingenommen wurden, so zeigten sich die von Hoos im Tierversuch beobachteten Verhältnisse: Ausscheidung von etwa 80 pCt. des zugeführten Jods im Urin, 6—8 pCt. im Kot, wobei das Jod im Urin in anorganischer Bindung erscheint. Zu diesen Ergebnissen kam in neueren Untersuchungen auch Seegers (10) bei Darreichung des Dijodyls in Pulverform.

Die Aufspaltung und Ausscheidung des Dijodyls geht im Vergleich zu den übrigen bisher dargestellten Jodfettsäureverbindungen relativ schnell vor sich, indem sie in 60—66 Stunden beendigt ist; seine Verträglichkeit vom Magendarmkanal aus ist ausgezeichnet.

Zusammenfassung.

Sowohl das Alival wie das in Pulverform verabfolgte Dijodyl stellen Jodfettsäureverbindungen dar, die vom Körper gut resorbiert und im Organismus gleichmässig abgespalten werden — so langsam, dass sie den Organismus mehr als die Jodalkalien vor einer plötzlichen Ueberschwemmung mit Jodwasserstoffionen schützen, — und doch so schnell, dass eine schädigende Retention mit der Gefahr einer kumulativen Wirkung nicht so schnell zu befürchten ist, wie bei anderen zurzeit im Handel befindlichen Jodpräparaten.

Literaturverzeichnis.

1) Ehrlich, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904. — 2) M. Jacoby, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1908. Bd. 95. — 3) Loeb-Michaud, Biochem. Zeitschr. 1907. Bd. 3. — 4) v. d. Velden, Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 18. — 5) Loeb-v. d. Velden, Ther. Monatshefte. April 1911. — 6) Lüders-Emmert, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 22. — 7) Hoos, Inaug.-Diss. Giessen 1914. — 8) Hoppe und Seegers, Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 49. — 9) Oelze, Dermatol. Wochenschr. 1919. Nr. 52. — 10) Seeger, Berliner klin. Wochenschr. 1920. Nr. 4.

Lebenslauf.

Ich, Theodor Eduard Keeser, wurde am 27. Juni 1892 zu Elberfeld geboren, besuchte dort und in Düsseldorf das Gymnasium und widmete mich nach bestandener Reifeprüfung im Frühjahr 1911 dem Studium der Medizin in Tübingen und in Bonn, wo ich 1912 meiner Dienstpflicht genügte und im Sommer 1913 die ärztliche Vorprüfung bestand, sowie in Berlin, wo ich im Frühjahr 1914 in die Kaiser-Wilhelms-Akademie eintrat. Von September 1914 bis Ende Oktober 1918 war ich im Felde, nahm am 1. November 1918 meine medizinischen Studien wieder auf, trat im Januar 1919 aus der Kaiser-Wilhelms-Akademie aus und erhielt nach bestandenem Staatsexamen am 8. Juli 1919 die Approbation als Arzt. Seit dem 15. August 1919 bin ich als Volontär an der I. medizinischen Universitätsklinik in Berlin tätig.